Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg

Kommissarischer Leiter: Priv. Doz. Dr. G. Korb

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Entstehung und das Schicksal von Lebernekrosen nach einem einmaligen Schock

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Karin Hellwig

aus Gotenhafen (Westpreußen)

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg

Kommissarischer Leiter: Priv. Doz. Dr. G. Korb

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Entstehung und das Schicksal von Lebernekrosen nach einem einmaligen Schock

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Karin Hellwig

aus Gotenhafen (Westpreußen)

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 5. Mai 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. KARLSON
Referent: Priv.Doz. Dr. med. G. KORB
Correferent: Prof. Dr. med. G. PETRY

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0028

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Material und Methodik	
	1. Tierversuche	4
	2. Methodik	7
III.	Versuchsergebnisse	
	A Histologische Befunde in der Leber	8
	B Histologische Befunde im Herzmuskel	12
	C Befunde der Enzymbestimmungen im Serum	14
IV.	Diskussion	
	1. Morphologische Veränderungen in der Leber	16
	2. Morphologische Veränderungen im Herzmuskel	21
	3. Bestimmung der Zell-Enzyme GOT, GPT, SDH und CPK im Serum	23
	4. Deutung der Leberbefunde	29
V.	Zusammenfassung	32

I. Einleitung

Der Begriff "Schock" stammt von dem französischen Chirurgen Le DRAN, der ihn bei der Beschreibung einer Schußverletzung verwendete (BUCHBORN, 1960). Obwohl sich dieser Begriff in der englischen Übersetzung als "shock" schnell in der Weltliteratur verbreitete, gibt es für ihn bis heute noch keine allgemein akzeptierte Definition (RUSHMER, van CITTERS und FRANKLIN, 1962; SCHAEFER, 1966).

Nach BUCHBORN (1960) handelt es sich beim Schock um ein Geschehen, das durch ein peripheres Kreislaufversagen mit Abnahme des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdruckes und des Venendruckes, mit Pulsveränderungen und einer Vasokonstriktion sowie durch eine zirkulatorisch bedingte hypoxische Stoffwechsellage in einem oder mehreren Organen gekennzeichnet ist.

LARCAN und VERT (1963) definieren den Schock als Herz- und Kreislaufschwäche mit Störungen des Gleichgewichtes zwischen Gefäßsystem und Gefäßinhalt.

Nach SCHAEFER (1966) entspricht der Schock einer Kreislaufstörung, die durch eine sympathikotone Reaktionslage gekennzeichnet ist und die als reflektorischer Tonus notwendigerweise hypoton sein muß.

SANDRITTER und LASCH (1967) bezeichnen als Schock einen akuten generalisierten Kreislaufschaden in der Kapillarperipherie, der hauptsächlich durch eine Hypoxie zu einem zunächst reversiblen, später irreversiblen Schaden des Zellstoffwechsels führt. Dementsprechend wird der Schock als ein funktionelles Geschehen angesehen, das nicht durch morphologische Kriterien definiert werden kann, das jedoch in der Endphase morphologische Veränderungen zur Folge hat.

BÜCHNER (1961) vermeidet den Begriff "Schock" und ersetzt ihn durch "Kollaps".

SCHOEDEL und GROSSE-BROCKHOFF (1961) sprechen sich für eine Trennung von Schock und Kollaps aus. Nach ihnen liegt dem Schock eine durch ein plötzliches Ereignis hervorgerufene Schädigung des Kreislaufs zugrunde, bei der eine schlechte periphere Durchblutung und ein erhöhter peripherer Widerstand im Vordergrund stehen. Ein Kollaps dagegen ist an das Leitsymptom "Ohnmacht" als Folge eines reduzierten venösen Rückflusses geknüpft.

Die Mehrzahl der Autoren hält diese Trennung jedoch für unnötig (u. a. BUCHBORN, 1960; SCHNEIDER, 1963).

In diesem Zusammenhang ist für die vorliegende Arbeit von Bedeutung, daß generell bei allen Schockformen die Durchblutung der Leber beeinträchtigt ist (POPPER und SCHAFFNER, 1961), und die pathologisch-anatomischen Veränderungen nicht von der Art und der Ursache des Schocks (SHERLOCK, 1965), sondern vielmehr von der Dauer und der Schwere geprägt werden. Dabei ist seit langem bekannt und allgemein anerkannt, daß sich als wichtigste pathologisch-anatomische Veränderung in der Leber läppchenzentrale Nekrosen ausbilden können (u. a. BYWATERS, 1948; CLARKE, 1950; ELLENBERG und OSSERMAN, 1951; HARASZTI und ENDES, 1960; BÜCHNER, 1961; POPPER und SCHAFFNER, 1961; SHERLOCK, 1965; SHOEMAKER, SZANTO und ANDERSEN, 1965; SANDRITTER und LASCH, 1967. Solche durch einen Schock hervorgerufenen zentralen Lebernekrosen sind nicht nur von theoretischem Interesse; ihnen kommt auch eine erhebliche praktische Bedeutung zu. So konnten entsprechende zentrale Lebernekrosen im Pathologischen Institut der Universität Marburg allein in den vergangenen

zwei Jahren bei über hundert Obduktionen festgestellt werden. Umso verwunderlicher ist es, daß im Schrifttum nur spärliche Hinweise über die Entstehung und das Schicksal schockbedingter Lebernekrosen im Tierexperiment vorliegen (u. a. DE BRITO und MONTENEGRO, 1960). Wir hielten es daher für berechtigt und lohnenswert, diesen Fragenkomplex erneut im Tierexperiment zu untersuchen.

II. Material und Methodik

1. Tierversuche:

Um Nebenwirkungen durch Narkose und Trauma ausschließen zu können, wählten wir als Versuchsmodell den orthostatischen Kollaps beim Kaninchen. Er wurde bei 42 gesunden Tieren beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2000 und 3000 g nach der von DE FARIA (1958) beschriebenen Methode durch Aufrichten in die Vertikalstellung erzeugt. Dabei traten nach einem unterschiedlichen Zeitintervall, das in der Regel zwischen 20 und 145 Minuten, in einzelnen Fällen jedoch auch mehrere Stunden einnahm (s. a. Tabelle I), als Zeichen des Schockeintritts eine Tachykardie und Tachypnoe, eine Zyanose der Ohren sowie eine Erschlaffung der Bauchdeckenmuskulatur auf. Wenig später kam es zusätzlich zu einem Erlöschen des Cornealreflexes; in diesem Moment wurden die Tiere in die Horizontallage zurückgebracht. 4 Kaninchen starben spontan. Die übrigen 38 Tiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten, nämlich 15 und 90 Minuten, 3, 6, 12 und 24 Stunden sowie 2, 4 oder 8 Tage nach Eintritt des Schocks, durch eine Carotiszäsur getötet.

Tabelle I

Zusammenstellung der Tierversuche

	Vers.Nr.	Zeitintervall zwischen Beginn der Vertikal-stellung und Schock	Zeitintervall zwischen dem Schock und Versuchs-ende
1	H 39	59 Min.	15 Min.
2	H 40	72 Min.	15 Min.
3	H 41	6 Std.	90 Min.
4	H 42	6 Std.25 Min.	90 Min.
5	H 44	63 Min.	3 Std.
6	H 46	62 Min.	3 Std.
7	H 43	61 Min.	6 Std.
8	H 45	83 Min.	6 Std.
9	H 13	40 Min.	12 Std.
10	H 14	40 Min.	12 Std.
11	H 11	50 Min.	12 Std.
12	H 12	57 Min.	12 Std.
13	H 33	70 Min.	12 Std.

14	H 6	23 Min.	24 Std.
15	H 9	30 Min.	24 Std.
16	H 2	31 Min.	24 Std.
17	H 5	37 Min.	24 Std.
18	H 10	40 Min.	24 Std.
19	H 3	50 Min.	24 Std.
20	H 29	50 Min.	24 Std.
21	H 7	65 Min.	24 Std.
22	H 20	65 Min.	24 Std.
23	H 32	72 Min.	24 Std.
24	H 8	107 Min.	24 Std.
25	H 34	20 Min.	2 Tage
26	H 31	32 Min.	2 Tage
27	H 24	66 Min.	2 Tage
28	H 15	70 Min.	2 Tage
29	H 30	82 Min.	2 Tage
30	H 28	102 Min.	2 Tage
31	H 26	25 Min.	4 Tage
32	H 23	32 Min.	4 Tage
33	H 27	95 Min.	4 Tage
34	H 25	145 Min.	4 Tage
35	H 19	20 Min.	8 Tage
36	H 22	45 Min.	8 Tage
37	H 18	48 Min.	8 Tage
38	H 17	70 Min.	8 Tage
39	H 16	25 Min.	spontan gestorben
40	H 1	45 Min.	" "
41	H 4	48 Min.	" "

2. Methodik:

a) Histologische Untersuchungen:

Sofort nach dem Tode wurden aus dem linken und dem rechten Leberlappen sowie aus der Herzkammerwandmuskulatur mehrere Gewebsstückchen entnommen. Von ihnen haben wir Kryostatschnitte sowie von dem in Formalin fixierten Restmaterial Paraffinschnitte angefertigt und in üblicher Weise mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Daneben führten wir die Trichromfärbung nach GOLDNER sowie die Gitterfaserdarstellung nach GOMORI durch (ROMEIS, 1968). Zusätzlich wurden Kryostatschnitte zum fluoreszenzmikroskopischen Nachweis von Fettablagerungen mit Phosphin 3 R behandelt (GEDIGK und TOTOVIC, 1964). Das Fluoreszenzmikroskop besaß als Lichtquelle einen HBO-200 Quecksilber-Höchstdruckbrenner. Die Filterkombination bestand aus BG 12 und OG 1 Filtern. Mit Phosphin 3 R gefärbte Lipidtröpfchen erscheinen dabei in einer intensiven grüngelben Sekundärfluoreszenz.

b) Enzymbestimmungen im Serum:

Bei 30 Tieren mit einer Überlebenszeit von 12 Stunden bis 8 Tagen führten wir zu verschiedenen Zeitpunkten je nach Versuchsdauer nach 15 und 90 Minuten, nach 3, 6, 12 und 24 Stunden sowie nach 2, 4 und 8 Tagen eine Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), der Kreatin-Phosphokinase (CPK) und der Sorbit-Dehydrogenase (SDH) mit den Testkombinationen der Fa. Boehringer (Mannheim) im optischen Test nach WARBURG durch. Die Aktivitätsmessungen erfolgten bei einer Wellenlänge von 340 nm bei 25°C und einer Schichtdicke von 1 cm mit einem Photometer des Typs PMQ II der Fa. Zeiss. In vorangegange-

nen Untersuchungen wurden im Serum folgende Kontrollwerte gewonnen: GOT = 5,6 mU/ml, GPT = 4,4 mU/ml, CPK = 0,6 mU/ml und SDH = 0,8 mU/ml.

III. Ergebnisse

Wie nicht anders zu erwarten, wiesen die Tiere eine unterschiedliche Kollapsbereitschaft auf. Dies zeigte sich einmal in dem schwankenden Zeitintervall vom Versuchsbeginn bis zum Kollapseintritt, zum andern aber auch in der Tatsache, daß bei gleichbleibenden Versuchsbedingungen 4 Tiere nach dem Kollaps spontan starben. Bei dieser Sachlage ist es verständlich, daß auch die morphologischen Veränderungen sowie die Werte der Enzymbestimmungen eine gewisse Streuungsbreite zeigen.

A) Histologische Befunde in der Leber:

Nach 15 Minuten: In den zentralen Läppchenregionen sind die Sinusoide erweitert. Bevorzugt in diesen Zonen enthalten die Leberzellen häufig unterschiedlich große, meist scharf begrenzte, fettfreie Vakuolen (Abb. 1). Daneben fallen - in der Regel durch einige Zellreihen von den periportalen Feldern entfernt - mehrfach zu den Zentralvenen ausgerichtete Leberzellgruppen auf, die durch ein kaum angefärbtes, feinfädig strukturiertes Zytoplasma, eine fehlende oder nur schattenhafte Kernanfärbung sowie durch ungewöhnlich deutliche Zellgrenzen gekennzeichnet sind. Sie entsprechen somit in ihrem Verhalten sog. Netznekrosen. In ihrer unmittelbaren Umgebung - zentralvenennahe - trifft man öfters auf ektatische Sinusoide und verschmälerte Leberzellgruppen mit pyknotischen Kernen (Abb. 2).

Nach 90 Minuten: Weiterhin stellen sich in den Läppchenzentren erweiterte Sinusoide und Leberzellen mit fettfreien Vakuolen sowie einige Netznekrosen dar. Zusätzlich sind disseminiert angeordnete, im Zellverband liegende Leberzellen zu erkennen, die mit einer Abrundung, einer homogenen Beschaffenheit und gesteigerten Anfärbbarkeit des Zytoplasmas mit Eosin sowie Kernpyknosen frischen Einzelzellnekrosen entsprechen (Abb.3).

Nach 3 Stunden: Die Sinusoide sind in den zentroazinären Gebieten nach wie vor erweitert. Hin und wieder lassen sich in den intraepithelialen, fettfreien Vakuolen Eiweißtropfen nachweisen. Zudem stellen sich vereinzelte Netznekrosen dar, die sich zum Teil in Auflösung befinden (Abb. 4). Dabei deutet sich mehrfach die Ausbildung einer Entlastungshyperämie an. Seltener zeigen periphere Zellgruppen von Netznekrosen Übergänge in eine Koagulationsnekrose. Wie nach 90 Minuten, trifft man schließlich verhältnismäßig häufig auf unterschiedlich alte und unregelmäßig über die Läppchen angeordnete "hyaline" Einzelzellnekrosen von Leberzellen, die jetzt häufig außerhalb der Zellverbände in den Sinusoiden liegen und eine gewisse Ähnlichkeit mit Councilmanbodies aufweisen (Abb. 5). Öfters haben sich an diese nekrotischen Zellen polymorphkernige Leukozyten angelagert.

Nach 6 Stunden: Die Auflösung und Resorption der Netznekrosen ist weiter fortgeschritten (Abb. 6). Nach wie vor sind disseminierte Einzelzellnekrosen zu erkennen. Zusätzlich finden sich jetzt eben erfaßbare perizentrale, verhältnismäßig scharf begrenzte Gebiete, in denen das Zytoplasma der Leberzellen aufgelockert ist, eine reduzierte Basophilie aufweist und sich schwächer als üblich mit Eosin anfärbt. Die Kerne sind mitunter pykno-

tisch (Abb. 7). Gleichzeitig ist in diesen Zonen eine geringgradige feintropfige perivasale Verfettung der Leberzellen festzustellen.

Nach 12 Stunden: Neben zum Teil zerfallenden disseminierten Einzelzellnekrosen sind jetzt um die Zentralvenen angeordnete, unterschiedlich breite, oft nur durch wenige Zellreihen von den periportalen Feldern getrennte und öfters im Gebiet zwischen zwei Portalfeldern mit entsprechenden Veränderungen in benachbarten Läppchen in Verbindung stehende, verhältnismäßig scharf begrenzte Bezirke entstanden, in denen die Leberzellen bei einem Verlust der Basophilie und einer hydropischen Vergrößerung ein helles, nur schwach mit Eosin anfärbbares, feinfädiges oder schaumiges Zytoplasma mit feintropfigen Fettablagerungen zeigen. Die Kerne sind teilweise pyknotisch (Abb. 8 und 9). Bei einem Tier sind zusätzlich innerhalb dieser "hellen" Degenerationsbezirke vornehmlich um die Zentralvenen angeordnete, jedoch nie die Peripherie der veränderten Abschnitte erreichende Zonen entstanden, in denen die Leberzellen eher komprimiert erscheinen. Sie besitzen ein homogenes Zytoplasma mit einer deutlich gesteigerten Azidophilie und pyknotischen oder kaum anfärbbaren Kernen (Abb. 10). Hier ist also ein Übergang zu Veränderungen im Sinne von Koagulationsnekrosen eingetreten. Die Sinusoide sind nicht mehr erweitert. Netznekrosen lassen sich nicht mehr feststellen.

Nach 24 Stunden: In dieser Gruppe sind die Befunde uneinheitlich. Bei einigen Tieren sieht man lediglich zerfallende, perizentral gelegene fokale Leberzellnekrosen, die oft von polymorphkernigen Leukozyten umgeben werden. Die übrigen Leberzellen sind von zentral nach peripher abnehmend fein- bis mitteltropfig verfettet. 2 Tiere zeigen - ähnlich wie bereits beschrie-

ben - teils auf Läppchen beschränkte, teils durch Brücken in Verbindung stehende, oft bis in die Nähe der periportalen Felder reichende "helle", scharf begrenzte Bezirke, in denen - offenbar von zentral nach peripher fortschreitend - ein Übergang in Koagulationsnekrosen eingetreten ist. Bei anderen Tieren schließlich sind komplette scharfbegrenzte zonale Koagulationsnekrosen ohne und mit Brückenbildungen entstanden (Abb. 11). Hier findet man von den Zentralvenen bis zur scharfbegrenzten Peripherie der betroffenen Abschnitte zunächst schwergeschädigte Leberzellen, die bei einer noch angedeutet erhaltenen Plattenstruktur ein homogenes, stark azidophiles Zytoplasma besitzen. Die Kerne sind pyknotisch oder stellen sich nicht dar (Abb. 12). Wenig später kommt es zu einer Aufhebung der ursprünglichen Struktur. Die Leberzellen zeigen dann nach einer Abrundung alle Stadien des Zerfalls (Abb. 13). Trotz der ausgedehnten Nekrosen ist das Gitterfasernetz der Sinusoide mit den Sternzellen unverändert. Während die nekrotischen Leberzellen in der Regel deutlich verfettet sind, zeigen die erhaltenen Leberzellen nur eine geringe perivasale Verfettung (Abb. 14). Am Übergang der Nekrosen zu erhaltenem Leberparenchym trifft man in erweiterten Sinusoiden mehrfach auf sog. hyaline Thromben. Zudem trifft man hier hin und wieder auf lokkere Leukozytenansammlungen.

Nach 48 Stunden: Das Bild wird von peripher scharf begrenzten, zum Teil durch Brücken miteinander in Verbindung stehenden, im Zerfall und in Resorption befindlichen zonalen Koagulationsnekrosen beherrscht. Dazwischen finden sich mit nekrotischem Detritus, Erythrozyten oder hyalinen Thromben gefüllte erweiterte Sinusoidabschnitte. Die Sternzellen sind häufig vergrößert;

sie enthalten im Zytoplasma eosinophile Schollen und Granula. Periphere Abschnitte der Nekrosen werden strekkenweise locker von polymorphkernigen Leukozyten durchsetzt. Bemerkenswert ist, daß man jetzt an der Grenze zwischen nekrotischem und intaktem Gewebe eine schmale Zone vorfindet, die durch große, unregelmäßige, oft zweikernige Leberzellen mit einem hellen schaumigen oder feinfädig strukturierten Zytoplasma gekennzeichnet ist (Abb. 15). Ab und zu befinden sich diese Zellen im Stadium der Zellteilung. Gelegentlich sieht man zonale Nekrosen, in denen die beschriebenen hellen Zellen von der Peripherie zwischen dem nekrotischen Detritus - offenbar Sinusoidwände als Leitschiene benutzend - bis in die Nähe der Zentralvenen vorgedrungen sind (Abb. 16).

Nach 4 - 8 Tagen: Die Mehrzahl der zonalen Nekrosen sind trotz ihrer Ausdehnung durch neugebildete, zum Teil noch wenig strukturierte Leberzellen mit einem hellen Zytoplasma ersetzt (Abb. 17). In anderen Lebern weisen nur Unregelmäßigkeiten in der Form und Anordnung der Leberzellen sowie aktivierte Sternzellen auf die vorangegangene Schädigung hin (Abb. 18). Selten sind kleinere perizentrale, von Makrophagen durchsetzte Kollapsfelder entstanden. Eine Leberzellverfettung liegt nicht mehr vor.

B) Histologische Befunde im Herzmuskel:

Nach 15 Minuten: Vornehmlich im lateralen Anteil der linken Herzkammerwand findet sich im mittleren Drittel ein leichtes bis mäßiggradiges interstitielles Ödem, das zu einem Auseinanderweichen der Herzmuskelzellen geführt hat. In diesen Abschnitten, aber auch im inneren

Drittel bis an das Endokard heranreichend, enthalten die Muskelzellen in wechselnder Menge fettfreie Vakuolen. Sie haben öfters zu einer Deformierung der Zellkerne geführt. Seltener sind auch intranukleäre Vakuolen entstanden (Abb. 19).

Nach 90 Minuten: Zusätzlich stellen sich in der inneren, d. h. in der endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand Herzmuskelzellen mit unterschiedlich breiten, quer zur Längsachse angeordneten Verdichtungszonen nach Art "hyaliner Querbänder" dar. Sie sind zum Teil unregelmäßig über die Zelle verteilt, zum Teil jedoch auch um Glanzstreifen angeordnet (Abb. 20). Schließlich sind - wiederum bevorzugt in der inneren, d. h. der endokardnahen Hälfte des linken Ventrikels - frische Einzel- und Gruppennekrosen von Herzmuskelzellen zu erkennen; häufig werden sie von vakuolisierten Herzmuskelzellen umgeben (Abb. 21).

Nach 3 - 12 Stunden: In diesem Zeitintervall lassen sich keine zusätzlichen neuen histologischen Befunde nachweisen. Allerdings sind bei einem Teil der Tiere die bereits geschilderten Veränderungen wesentlich deutlicher ausgeprägt als zu früheren Zeitpunkten.

Nach 24 - 48 Stunden: Neben einem interstitiellen Ödem in der linken Kammerwand und einer nur noch verhältnismäßig selten vorkommenden und auf einzelne Herzmuskelzellen bzw. kleine Zellgruppen beschränkte Vakuolisierung finden sich im endokardnahen Anteil des linken Ventrikels zum Teil voll ausgebildete, zum Teil zerfallende Einzel- und Gruppenzellnekrosen. Gleiche Veränderungen sind jetzt auch in herd- und streifenförmigen sub-

endokardialen Bezirken entstanden (Abb. 22). Im Bereich der Muskelzellnekrosen läßt sich mehrfach eine Wucherung der ortständigen Mesenchymzellen erfassen.

Nach 4 Tagen: Die Mehrzahl der Nekrosen befindet sich - unabhängig von der Lokalisation - im feingranulären oder scholligen Zerfall. Hin und wieder weisen nur gewucherte Bindegewebszellen auf eine frühere, bereits vollständig resorbierte Myokardnekrose hin (Abb. 23). Das interstitielle Ödem hat sich zurückgebildet. Intrazelluläre Vakuolen sind nicht mehr vorhanden.

Nach 8 Tagen: Vornehmlich in der inneren Schale des linken Ventrikels finden sich herdförmige Mesenchymzellwucherungen, in deren Bereich neugebildete kollagene Fibrillen nachweisbar sind. Nur verhältnismäßig selten sieht man zwischen gewucherten Mesenchymzellen noch nekrotische Herzmuskelzellreste.

C) Befunde bei der Bestimmung von Enzymen im Serum:

Die Bestimmung einer Reihe von Enzymen im Serum erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nur zum besseren Verständnis der morphologischen Befunde; sie hatte also mehr orientierenden Charakter. Bei dieser Sachlage verzichten wir bewußt auf die Schilderung und die Analyse von Einzelbefunden und beschränken uns auf die Wiedergabe der Mittelwerte (Tab. II), wobei der Minimal- und Maximalwert in jeder Untersuchungsgruppe nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle II

Mittelwerte (ohne Minimal- und Maximalwert)
der untersuchten Enzyme in mU / ml.

Zeit nach Eintritt des Kollaps	GOT	GPT	SDH	CPK
15 Minuten	237,0	25,5	81,4	8,8
90 Minuten	338,0	48,0	98,0	83,6
3 Stunden	452,0	58,0	188,0	36,6
6 Stunden	438,0	48,0	159,0	63,0
12 Stunden	355,0	59,0	309,0	170,0
24 Stunden	445,0	90,0	172,0	90,0
48 Stunden	71,0	57,0	133,0	22,0
4 Tage	18,0	7,0	21,0	22,0
8 Tage	24,0	4,5	9,0	6,0

IV. Diskussion

1. Welche morphologischen Veränderungen konnten nach einem einmaligen orthostatischen Schock in der Kaninchenleber nachgewiesen werden?

Wie aus den Untersuchungsergebnissen hervorgeht, können beim Kaninchen im Anschluß an einen einmaligen orthostatischen Schock erhebliche, bis zum Untergang größerer Leberparenchymabschnitte reichende Veränderungen entstehen. Dabei lassen sich drei Stadien voneinander abgrenzen:

1. Das Stadium der uncharakteristischen Veränderungen
2. Das Stadium der zonalen Nekrosen
3. Das Stadium der Reparation

Das Stadium der uncharakteristischen Veränderungen erstreckt sich bis etwa 6 Stunden nach Eintritt des Kollapses. In diesem Stadium stellte sich regelmäßig eine Erweiterung der Sinusoide in den zentralen Läppchenanteilen dar; ein Befund, der von zahlreichen anderen Untersuchungen ebenfalls als Frühfolge eines Schocks beobachtet wurde (u. a. ELLENBERG und OSSERMAN, 1951; SHERLOCK, 1965; SHOEMAKER, SZANTO und ANDERSEN, 1965; SANDRITTER und LASCH, 1967). In diesen Gebieten fanden wir gleichzeitig - in Übereinstimmung mit anderen Autoren (BYWATERS, 1948; HARASZTI und ENDES, 1959; REINERT, PIROTH, HOER und GÖRSCH, 1964; SANDRITTER und LASCH, 1967) - in den Leberzellen bereits nach 15 Minuten in wechselnder Menge scharfbegrenzte fettfreie Vakuolen, in denen sich später hin und wieder Eiweißniederschläge nachweisen ließen.

Daneben waren, ebenfalls sehr frühzeitig, disseminiert angeordnete, jedoch zentro-intermediär betont, Einzelzellnekrosen von Leberzellen zu erkennen. Sie entwickelten sich zunächst innerhalb der Zellplatten, lagen aber später frei in den Sinusoiden und wiesen dabei mit einer abgerundeten Form und einem homogenen, stark eosinophilen Zytoplasma eine gewisse Ähnlichkeit mit Councilmanbodies auf. An diese Einzelzellnekrosen hatten sich häufig polymorphkernige Leukozyten angelagert. Entsprechende Befunde wurden u. a. von De BRITO und MONTENEGRO, 1960; HARASZTI und ENDES, 1960; SANDRITTER und LASCH, 1967) beschrieben.
Bemerkenswert ist schließlich die Tatsache, daß während der ersten 6 Stunden nach Eintritt des Kollaps in den Lebern häufig Netznekrosen vorlagen. Über das Wesen dieser regressiven Leberzellveränderung, die der Gruppe der hydropischen Degeneration zuzuordnen ist, haben erst kürzlich KORB, GEDIGK, MÜLLER und MÜLLER (1969) ausführlich berichtet.

Das Stadium der zonalen Nekrosen beginnt zwischen 6 und 12 Stunden und reicht bis etwa 48 Stunden nach Eintritt des Schocks. Die zonalen Nekrosen (POPPER und SCHAFFNER, 1961) erstreckten sich bei unserer Versuchsanordnung auf die zentralen bzw. zentralen und intermediären Läppchenanteile; sie waren zum Teil durch unterschiedlich breite Ausläufer (sog. Brückenbildungen) mit Nekrosen in benachbarten Läppchen verbunden. Die Nekrosen reichten bis unmittelbar an die Zentralvenenwände und zeigten auffallend scharfe periphere Grenzen. Es handelte sich somit nicht um den von KETTLER (1949) als "zentrale Nekrose" bezeichneten Typ.

Im Initialstadium der zonalen Nekrosen kam es in den entsprechenden Läppchenanteilen zu einem leichten Ödem der

Leberzellen mit Volumenvergrößerung und einem Verlust der zytoplasmatischen Basophilie. Gleichzeitig war die Anfärbbarkeit des Zytoplasmas mit Eosin herabgesetzt. Die Kerne zeigten zunächst keine Besonderheiten, später traf man zunehmend auf Kernpyknosen. Die Sinusoide in den Läppchenzentren waren nicht mehr erweitert. Durch die reduzierte Anfärbbarkeit des Leberzellzytoplasmas hoben sich die betroffenen Abschnitte als helle Zonen gut vom nicht veränderten Leberparenchym ab. Wir möchten daher diese Frühphase der zonalen Nekrose unverbindlich als "zonale, helle Degeneration" bezeichnen. Sie besitzt eine gewisse Ähnlichkeit mit der "zonalen eosinophilen Degeneration" (POPPER und SCHAFFNER, 1961; NETTER, 1964), unterscheidet sich jedoch von ihr durch eine reduzierte Azidophilie des Leberzellzytoplasmas. Bemerkenswert erscheint uns die Tatsache, daß sich fast identische Veränderungen wie bei der "hellen zonalen Degeneration" - insbesondere bei Verwendung unfixierter Gewebsschnitte - auch in der Frühphase von Myokardnekrosen (u. a. KRUG und KORB, 1966) und experimentellen Niereninfarkten (u. a. RUNGE, 1968) erfassen lassen. Es besteht Grund zu der Annahme, daß der reduzierten Anfärbbarkeit des Zytoplasmas eine Veränderung des Zell-pH-Wertes zur sauren Seite hin, wahrscheinlich durch eine Ansammlung saurer Stoffwechselprodukte zugrunde liegt. Die "helle zonale Degeneration" ist in der beschriebenen Form nur während eines kurzen Zeitintervalls anzutreffen. Dies mag der Grund dafür sein, daß sie bisher kaum beobachtet wurde, obwohl sie sich auch im Obduktionsmaterial nachweisen läßt. Wenig später trat innerhalb der "zonalen hellen Degeneration" - in der Regel von zentral nach peripher fortschreitend und schließlich den ganzen geschädigten Bezirk einnehmend - eine Umwandlung in typische zonale Nekrosen ein.

Dabei kam es zu einer homogenen Umwandlung und gesteigerten Eosinophilie des Zytoplasmas sowie zu schweren Kernveränderungen meist unter dem Bild von Kernpyknosen, weniger häufig auch zu Karyolysen. Die bälkchen- bzw. plattenförmige Anordnung der Leberzellen blieb dabei zunächst noch erhalten. Später trat eine Dissoziation der nekrotischen Leberzellen ein, die dann in unregelmäßige Bruchstücke zerfielen, ohne daß sich zu irgendeinem Zeitpunkt Hinweise für eine Zerstörung auch des retikulären Gerüstes der Sinusoidwände und der Kupfferschen Sternzellen ergaben.

Ganz entsprechende Befunde, insbesondere eine nach einiger Zeit nachweisbare gesteigerte Anfärbbarkeit nekrotischer Zellen mit Eosin, lassen sich sowohl in experimentellen Herzinfarkten (KORB, 1964) als auch in experimentellen Niereninfarkten (RUNGE, 1968) erheben. Allerdings schreitet bei den Infarkten die gesteigerte Anfärbbarkeit der nekrotischen Zellen mit Eosin von der Peripherie zum Zentrum fort, während sie bei den zonalen Lebernekrosen ganz offensichtlich im Zentrum beginnt und sich dann zur Peripherie ausbreitet. Bei Infarktnekrosen wird die gesteigerte Eosinophilie mit einer erneuten Änderung des Zell-pH-Wertes jetzt zur alkalischen Seite hin erklärt, an dessen Zustandekommen ein Einstrom von Blutplasmabestandteilen aus dem erhaltenen Gebiet maßgeblich beteiligt sein soll. Ob diese Annahme auch auf unsere Befunde in der Leber übertragen werden kann, erscheint zunächst zweifelhaft.

Innerhalb der voll ausgebildeten und zerfallenden zonalen Nekrosen fanden wir hin und wieder eine Entlastungshyperämie, eine lockere periphere Durchsetzung mit polymorphkernigen Leukozyten sowie vornehmlich am Über-

gang zu intaktem Lebergewebe erweiterte Sinusoidabschnitte mit hyalinen Thromben. Voll ausgebildete zonale Nekrosen waren bei unserer Versuchsanordnung frühestens 24 Stunden nach dem Schock entstanden. Damit besteht eine gute morphologische und zeitliche Übereinstimmung mit den Befunden anderer Untersucher (u. a. MEESSEN, 1939; BYWATERS, 1948; CLARKE, 1950; ELLENBERG und OSSERMAN, 1961; REINERT, PIROTH, HOER und GÖRSCH, 1964; SHERLOCK, 1965).

Das Stadium der Reparation beginnt bei voll ausgebildeten, zerfallenden und in Resorption befindlichen zonalen Nekrosen etwa 48 Stunden nach Eintritt des Schocks; es kann bereits 2 - 6 Tage später beendet sein. Lichtmikroskopisch wurde bei unseren Versuchen die Reparation durch das Auftreten unregelmäßiger, mitunter auffallend großer, wenig strukturierter, fast wasserklarer ein- und häufig auch zweikerniger Zellen eingeleitet. Solche Zellen, im Zusammenhang mit Schockzuständen auch von BYWATERS (1948) sowie von ELLENBERG und OSSERMAN (1951) beobachtet, entstanden bei unseren Versuchen in unmittelbarem Kontakt zur Peripherie zonaler Nekrosen, die sie dann ein- oder mehrreihig kranzförmig umgaben. Bei flüchtiger Betrachtung könnte man geneigt sein, diese Zellen als "blasig entartete" Leberzellen (ALTMANN, 1955) zu bezeichnen, wie sie u. a. an der Peripherie toxisch bedingter Leberzellnekrosen auftreten können (KETTLER, 1952, 1958). Dies trifft jedoch nicht zu. Im Gegensatz zur "blasigen Entartung", die durch ein fast pflanzenzellartiges Zytoplasma sowie pyknotische Kerne gekennzeichnet ist und die eine schwere, wahrscheinlich sogar irreversible Zellschädigung darstellt, besaßen die von uns beobachteten, ebenfalls fast blasig strukturierten Zellen einen oder mehrere Kerne, die keine Hinweise für eine Schädigung boten und sich gelegentlich sogar in Teilung befanden. Da außer-

dem Stadien getroffen wurden, in denen solche zunächst wenig strukturierte und auch wenig differenzierte Zellen zwischen den Resten nekrotischer Leberzellen bis zur Zentralvene vorgedrungen waren, unterliegt es keinem Zweifel, daß es sich um auch von KILLIP und PAYNE (1960) festgestellte Regeneratzellen handelt, die später verhältnismäßig schnell die Gestalt typischer Leberzellen annehmen können. Die Beseitigung der nekrotischen Leberzellen nahm nur wenig Zeit in Anspruch. Trotz ausgedehnter zonaler Nekrosen mit und ohne Brückenbildungen war eine restitutio ad integrum die Regel. Eine wichtige Tatsache, auf die auch andere Untersucher (u. a. CLARKE, 1950; De BRITO und MONTENEGRO, 1960; MARTIN und HACKEL, 1966) hinweisen. Nur selten hatten sich schmale Kollapszonen ausgebildet.

2. Welche morphologischen Veränderungen konnten nach einem einmaligen orthostatischen Schock im Herzmuskel des Kaninchens nachgewiesen werden?

Im Herzmuskel fanden sich, vornehmlich in der inneren, d. h. endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand, lichtoptisch nachweisbare Veränderungen. Bereits 15 Minuten nach Eintritt des Schocks waren in diesem Gebiet ein interstitielles Ödem und in unterschiedlich großen Muskelzellgruppen fettfreie Vakuolen zu erkennen. Nach 90 Minuten sah man zusätzlich hyaline Querbänder; entsprechende homogene bandförmige Verdichtungen grenzten mitunter an Glanzstreifen an, so daß hier Bilder wie bei sog. "zonalen Läsionen" vorlagen. Daneben stellten sich bereits zu diesem Zeitpunkt erste Einzel- und Gruppennekrosen von Herzmuskelzellen dar. Nach 24 - 48 Stunden

war ein gewisser Höhepunkt erreicht. Danach ließ sich nur ein geringgradiges interstitielles Ödem feststellen. Intrazelluläre fettfreie Vakuolen waren nicht mehr vorhanden. Die nekrotischen Herzmuskelzellen zerfielen in Schollen und Granula und wurden schnell resorbiert; gleichzeitig trat eine Wucherung der ortsständigen Mesenchymzellen auf.

Diese Veränderungen im Herzmuskel sind seit längerer Zeit bekannt; sie wurden besonders ausführlich im Zusammenhang mit allen Formen der Coronarinsuffizienz bzw. eines Sauerstoffmangels beschrieben (BÜCHNER, 1939; KORB, 1964; dort weitere Literatur). Dies gilt insbesondere für die Entstehung fettfreier Vakuolen in den Herzmuskelzellen (GRUNDMANN, 1951; BECKER, 1954; BÜCHNER, 1966), ein Vorgang, der allgemein auf eine energetische Insuffizienz zurückgeführt wird (u. a. BÜCHNER, MÖLBERT und THALE, 1959).
Den hyalinen Querbändern, die KORB und TOTOVIC (1967 a) bei experimentellen Herzinfarkten ebenfalls sehr frühzeitig, nämlich bereits nach 30 Minuten, sahen, liegen herdförmige, regressive Veränderungen zugrunde, die sich im Bereich hochgradig kontrahierter Myofilamentabschnitte entwickeln und in eine partielle Nekrose übergehen können (KORB und TOTOVIC, 1967 b). Auf ähnliche Veränderungen in unmittelbarer Nähe der Glanzstreifen machten zuerst MARTIN und HACKEL (1963, 1966) aufmerksam. Sie bezeichneten sie als "zonale Läsionen" und fanden sie vornehmlich im Herzmuskel nach einem hämorrhagischen Schock.

Über herdförmige Herzmuskelzellnekrosen in der inneren Schale der linken Kammerwandmuskulatur nach Schockzuständen berichten u. a. MEESSEN (1939), TATERKA (1939) sowie SANDRITTER und LASCH (1967).

Insgesamt konnten wir somit eine Reihe bereits bekannter Befunde voll bestätigen. Von besonderer Bedeutung erscheint uns dabei im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Tatsache, daß sich bei der verwendeten Versuchsanordnung bereits 15 Minuten nach Eintritt des Schocks und 74 bzw. 87 Minuten nach Versuchsbeginn eindeutige, lichtmikroskopisch erkennbare Veränderungen im Herzmuskel erfassen liessen. Daraus kann gefolgert werden, daß das Leberparenchym und das Myokard annähernd gleichzeitig geschädigt wurden.

3. Welche Befunde liessen sich bei der Bestimmung einiger Zellenzyme (GOT, GPT, SDH und CPK) im Serum nach einem einmaligen orthostatischen Schock beim Kaninchen erheben?

a) Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Dieses Enzym katalysiert die Reaktion: L-Aspartat + α- Ketoglutarat $\longleftrightarrow$ L-Glutamat + Oxalacetat.

Die GOT kommt in nahezu allen Organen vor; sie zählt zu den bilokulären Enzymen, d.h. sie ist innerhalb der Zelle sowohl im zytoplasmatischen als auch im mitochondrialen Raum (SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W., HORN und GERLACH, 1962) vorhanden. Die Bestimmung der GOT wird vornehmlich zur Aufdeckung von Leber- und Herzerkrankungen durchgeführt.

Bei unseren Versuchen fand sich bereits 15 Minuten nach Schockeintritt eine beträchtliche Erhöhung der Enzym-Aktivität im Serum (Mittelwert: 237 mU/ml). Nach 3 Stunden wurde ein erster Gipfel (Mittelwert: 452 mU/ml)

gefunden, dem nach einem vorübergehenden Abfall nach 24 Stunden ein weiterer (Mittelwert: 445 mU/ml) folgte. Trotz eines nachfolgenden steilen Abfalls war der Normwert nach 8 Tagen noch nicht erreicht.

Da die GOT nicht organspezifisch ist, können die festgestellten, zum Teil beträchtlich erhöhten Werte nicht mit Sicherheit auf eine alleinige Schädigung von Leber und Herz zurückgeführt werden. Immerhin dürften Leber- und Myokardschäden im Vordergrund stehen, da die Zellen dieser Organe besonders reichlich mit der GOT ausgestattet sind. Dabei kommt den morphologisch nachgewiesenen zentralen Lebernekrosen eine besondere Bedeutung zu, was auch von anderen Autoren angenommen wird (BANG, IVERSEN, JAGT und TOBIASSEN, 1959; KILLIP und PAYNE, 1960; SHUBIN und WEIL, 1963).

b) Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Dieses Enzym katalysiert die Reaktion: L-Alanin + α- Ketoglutarat ⟷ L-Glutamat + Pyruvat.

Die GPT kommt vornehmlich in Leberzellen, und hier nur im zytoplasmatischen Raum vor.

Bei unseren Versuchen stellten sich bereits 15 Minuten nach Schockeintritt erhöhte Werte dar, die nach 3 Stunden einen ersten Gipfel (Mittelwert: 58 mU/ml), nach 24 Stunden einen zweiten (Mittelwert: 90 mU/ml) erreichten. Danach kam es zu einem steilen Abfall; nach 8 Tagen lagen die bestimmten Werte im Bereich der Norm.

Wie bereits erwähnt, weist ein Anstieg der GPT im Serum an sich bereits auf einen Leberschaden hin; weitere Aussagen erlaubt die Relation GOT/GPT (De RITIS-Quotient).

Dieser Quotient liegt normalerweise bei 1,3. Bei der Beurteilung von Verschiebungen des Quotienten muß man beachten, daß in der Leber die Aktivität der GOT um 30 % höher liegt als die der GPT, daß aber 40 % der GOT schwer extrahierbar im mitochondrialen Raum verankert sind (SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W., HORN und GERLACH, 1962). Liegt eine deutliche Verschiebung des GOT/GPT-Quotienten zugunsten der GPT vor, spricht dies für einen relativ milden Leberschaden, bei dem der Enzymaustritt vornehmlich aus dem zytoplasmatischen Raum erfolgt. Überwiegt dagegen - wie auch bei unseren Versuchen - deutlich die GOT, so ist es entweder auf ausgedehnte Lebernekrosen mit Zerstörung der Mitochondrien oder aber auf eine Mitbeteiligung anderer Organe zurückzuführen. Beide Möglichkeiten kommen bei unseren Versuchen in Frage; welche im Vordergrund steht, läßt sich dabei nicht beantworten.

c) Sorbit-Dehydrogenase (SDH)

Dieses Enzym katalysiert die Reaktion: D-Fructose + NADH ⟷ D-Sorbit + NAD.

Die SDH findet sich in erster Linie in Leberzellen; sie wird daher zu den leberspezifischen Enzymen gerechnet (GERLACH, 1959, 1960).

Wir sahen bereits 15 Minuten nach Eintritt des Schocks einen deutlichen Anstieg der SDH-Aktivität im Serum. Nach 3 Stunden war ein erster (Mittelwert: 188 mU/ml), nach 12 Stunden ein weiterer (Mittelwert:309 mU/ml) Gipfel festzustellen. Danach erfolgte ein Abfall, der jedoch den Normwert selbst nach 8 Tagen noch nicht erreichte.

Damit wird das Vorliegen eines schweren Leberschadens auch durch die Serumwerte dieses Enzyms unterstrichen.

d) Creatin-Phosphokinase (CPK)

Dieses Enzym katalysiert die Reaktion: Creatin + Adenosin-Triphosphat ⟷ Creatinphosphat + Adenosin-Diphosphat.

Die CPK gilt als spezifisches Enzym der quergestreiften Muskulatur; sie kommt aber auch im Gehirn und im Herzmuskel (Verhältnis 10 : 1 : 1) vor (COLOMBO, RICHTERICH und ROSSI, 1962).

Lassen sich Schädigungen der quergestreiften Muskulatur und des Gehirns ausschließen, kann ein Enzymanstieg mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Myokardschaden zurückgeführt werden. Dabei kommt es weniger durch Herzrhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz als vielmehr durch Infarktnekrosen zu einem Anstieg der CPK im Serum (DREYFUS, SCHAPIRA, RENAIS und SCEBAT, 1960; SCEBAT, RENAIS und LENEGRE, 1961; COLOMBO, RICHTERICH und ROSSI, 1967).

Wie aus der Tabelle ersichtlich, lag bereits 15 Minuten nach Eintritt des Schocks eine erhöhte Aktivität der CPK im Serum vor, die nach 90 Minuten einen mittleren Wert von 38,6 mU/ml erreichte. Nach einem vorübergehenden Absinken stieg die Enzymaktivität nach 2 Stunden auf einen mittleren Wert von 170 mU/ml an, um dann kontinuierlich abzufallen. Auch die Aktivität dieses Enzyms war mit einem Mittelwert von 6,0 mU/ml 8 Tage nach Versuchsbeginn noch erhöht.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei menschlichen Herzinfarkten nur in seltenen Fällen Werte der CPK im Serum über 100 mU/ml festgestellt wurden (SCEBAT, RENAIS, LENEGRE, 1961; VINCENT und RAPAPORT, 1965), während wir 12 Stunden nach Eintritt des Schocks einen mittleren Wert von 170 mU/ml vorfanden und im Einzelfall noch wesentlich höhere Werte beobachten konnten. Diese Tatsache kann damit erklärt werden, daß bei Herzinfarkten nur ein Teil des Myokard geschädigt wird, während durch einen schweren Schock in weitaus größeren Myokardanteilen Veränderungen entstehen, die einen Austritt von Zellenzymen ermöglichen. Daneben liegt der Schluß nahe, daß durch einen Schock auch das Gehirn und möglicherweise sogar die quergestreifte Muskulatur geschädigt werden, und somit der Aktivitätsanstieg der CPK im Serum nicht nur auf das Myokard zurückzuführen ist. Wenig verständlich sind Ergebnisse von KENNER und WALDHÄUSL (1964), die nach einem experimentellen Schock bei der Ratte keinen signifikanten Anstieg der CPK im Serum feststellen konnten.

Überblickt man die Mittelwerte der Enzymbestimmungen, so zeigt sich, daß alle berücksichtigten Enzyme, nämlich die GOT, GPT, SDH und CPK bereits 15 Minuten nach Eintritt des Schocks erhöht waren und im weiteren Verlauf 2 Gipfel aufwiesen, die bei 90 Minuten bzw. 3 Stunden und 12 Stunden bzw. 24 Stunden lagen. Der 2. Gipfel war bei der GPT, SDH und CPK höher als der erste, bei der GOT lag er etwa gleich hoch. Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Abfall, dabei erreichte aber nur die GPT im Serum zu Versuchsende, d.h. 8 Tage nach Eintritt des Schocks den Normwert.

Wie zu erwarten war, lag eine zum Teil beträchtliche Erhöhung der sogenannten leberspezifischen Enzyme vor, was sich mit den Angaben von HAUSS und LEPPELMANN (1958) deckt, nach denen jeder Kollapszustand zu einem vermehrten Auftreten von Leberenzymen im Serum führt. Daneben zeigen die Befunde, daß nicht nur die Leber, sondern von Anfang an auch andere Organe, und hierbei vornehmlich das Myokard, geschädigt wurden.

Der verhältnismäßig frühzeitig nachweisbare Anstieg der Zellenzyme im Serum ist nicht verwunderlich, ist doch bekannt, daß ein Austritt der Enzyme aus den Zellen bereits bei lichtoptisch noch nicht erfaßbaren Schäden erfolgen kann. In diesem Zusammenhang sei auf Angaben von SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W., HORN und GERLACH (1962) hingewiesen, nach denen durch eine Hypoxie ein deutlicher Anstieg von Zellenzymen im Serum bereits 4 - 6 Stunden vor strukturellen Zellveränderungen erfolgt.

Während die Mittelwerte eine verhältnismäßig gute Übereinstimmung zum Schweregrad der morphologischen Veränderungen aufwiesen, die ja ebenfalls etwa 24 Stunden nach Eintritt des Schocks einen gewissen Höhepunkt erreicht hatten, waren im Einzelfall die Relationen zwischen der lichtmikroskopisch sichtbaren Veränderung und den Enzymwerten im Serum weit weniger übereinstimmend. Immerhin - und darin liegt die Bedeutung der Enzymbestimmungen - zeigten auch die Fälle, bei denen 4 und 8 Tage nach dem Schock kaum noch morphologische Veränderungen vorlagen, in früheren Zeitpunkten so hohe Enzymwerte, daß unsere Annahme über die schnelle Reparation schockbedingter Nekrosen in der Leber eine wesentliche Stütze erfährt.

4. Welche Aussagen sind auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse zum Wesen der Lebernekrosen nach einem einmaligen orthostatischen Schock beim Kaninchen möglich?

Unsere Untersuchungen zeigten, daß durch einen einmaligen orthostatischen Schock beim Kaninchen schon nach kurzer Zeit disseminierte Einzelnekrosen von Leberzellen und nach einigen Stunden charakteristische zonale Nekrosen auftreten können, die trotz ihrer Ausdehnung schnell resorbiert und durch Regenerate ersetzt werden, so daß es in der Regel zu einer restitutio ad integrum kommt.
Aus den Untersuchungen ging weiterhin hervor, daß nahezu gleichzeitig mit der Entwicklung der Leberschädigung auch zum Teil schwere Veränderungen im Herzmuskel, und hier vornehmlich in der endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand, entstehen.
Die eben genannten Befunde spiegelten sich auch bei der Bestimmung von Zellenzymen im Serum wieder. Dabei fiel bei diesen Bestimmungen auf, daß jeweils 2 Gipfel auftraten; einer etwa 90 Minuten bis 3 Stunden nach Eintritt des Schocks, ein weiterer nach 12 - 24 Stunden.

Wie ist nun das Zustandekommen der Lebernekrosen nach einem einmaligen orthostatischen Schock zu erklären? Dazu ist es zunächst notwendig, auf die wichtigsten pathophysiologischen Vorgänge beim Schockgeschehen einzugehen. Unabhängig von der Art des Schocks kommt es frühzeitig zu einem Abfall des Herzminutenvolumens und des Blutdrucks, was über eine Stimulation des Sympathikus eine Tachykardie und eine Konstriktion der Arteriolen in der Gefäßperipherie zur Folge hat. Diese Arteriolen-

konstriktion betrifft nur bestimmte Gefäßgebiete; dadurch wird trotz der kardiovaskulären Veränderungen eine zunächst ausreichende Durchblutung von Herz und Gehirn gewährleistet, ein Vorgang, der auch als Zentralisation bezeichnet wird. Gleichzeitig tritt durch hämodynamische Effekte direkt und indirekt stimuliert eine Tachypnoe ein. Die reduzierte Zirkulation führt zu einer gesteigerten Ausnützung des O_2-Gehaltes im arteriellen Blut. Der O_2-Gehalt des venösen Blutes sinkt. Gleichzeitig sinkt auch der intravasale hydrostatische Druck, dadurch kann Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn einströmen. Trotz aller Kompensationsmöglichkeiten kommt es beim protrahierten Schock zu einem zunehmenden O_2-Mangel in den Organen, die nun zur Energiegewinnung die anaerobe Glykolyse heranziehen. Dabei werden saure Stoffwechselendprodukte gebildet, durch die es zu einer Azidose kommt. Sie bewirkt ein Sistieren des Flüssigkeitseinstromes aus dem Interstitium in die Gefäße; es kann sogar eine Transsudation eintreten. Ist dies der Fall, steigt die Blutviskosität, was die Zirkulation weiter beeinträchtigt (SANDRITTER und LASCH, 1967; dort auch weitere Literatur). Zusätzlich können an den verschiedensten Stellen innerhalb der Blutbahn ein Sludge-Phänomen und durch Thrombozytenaggregate Mikroembolien entstehen (SCHNEIDER, 1963; SANDRITTER und LASCH, 1967; REMMELE, 1968), die von manchen Autoren als wichtigster Vorgang beim Schock überhaupt angesehen werden (NIKULIN, REZAKOVIC und PLAMENAC, 1967).

Neben diesen allgemeinen Angaben sind noch einige Hinweise zur Leber selbst von Bedeutung: Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, kommt es durch einen Schock stets zu einer Minderdurchblutung der Leber (BUCHBORN, 1960; POPPER und SCHAFFNER, 1961). Dabei ergaben entsprechende Untersuchungen, daß der Druck in der Vena

hepatica in der Regel erheblich reduziert ist, der Druck in der Pfortader dagegen ansteigt (BUCHBORN, 1960; MULLER und SMITH, 1963). Als Ursache hierfür wird naturgemäß eine Leberausflußbahn-Obstruktion angenommen (MULLER und SMITH, 1963), durch die der Gefäßwiderstand in der Leber ansteigt. Unklar ist jedoch noch, ob die Ursache durch einen Sphinktermechanismus an den Lebervenen bzw. Gefäßspasmen oder in anderen intra- bzw. perivasalen Veränderungen zu suchen ist. Immerhin geben LARCAN und VERT (1963) an, daß durch einen ausgeprägten Blutdruckabfall intrahepatische Gefäßspasmen entstehen können, die noch über Stunden nach Normalisierung des Blutdruckes bestehen bleiben.

Sowohl die allgemeinen als auch die speziell die Leber betreffenden pathophysiologischen Vorgänge im Zusammenhang mit einem Schock haben direkt oder indirekt eine Hypoxie bzw. Anoxie zur Folge, die ihrerseits maßgeblich am Zustandekommen der Lebernekrosen beteiligt ist (BYWATERS, 1948; POPPER und SCHAFFNER, 1961; SHERLOCK, 1965). Dies wird insbesondere auch durch andere Untersuchungen belegt, bei denen es durch einen primären Sauerstoffmangel gelang, nahezu alle morphologischen Veränderungen zu erzeugen, wie wir sie in der Leber und im Herzmuskel nach einem einmaligen orthostatischen Schock vorfanden (u. a. LUFT, 1936/37; ALTMANN, 1949). Dabei konnte ALTMANN (1949) in der Leber genauso wie wir frühzeitig Einzelzellnekrosen und polymorphkernige Leukozyten, frühestens nach 7 Stunden und mit einer gewissen Regelmäßigkeit nach 20 Stunden, scharfbegrenzte zonale Nekrosen und anschließend eine schnelle Regeneration beobachten.

Es wäre durchaus denkbar, daß bei einem primären oder einem schockbedingten sekundären Sauerstoffmangel der

Organismus in einer ersten Phase mit Hilfe von Anpassungsmechanismen, eventuell über eine sogenannte Zentralisation, in einem zeitlich begrenzten Intervall eine Schädigung der Leber und des Herzmuskels zwar nicht verhindern, aber doch insgesamt geringhalten kann. Dies würde morphologisch dem Stadium der uncharakteristischen Leberparenchymveränderungen und dem ersten Anstieg der bestimmten Zellenzyme im Serum entsprechen. Das Stadium der zonalen Nekrosen und des neuerlichen Enzymanstiegs könnte Ausdruck eines beginnenden Versagens oder sogar des Zusammenbruchs der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen sein. Da allgemein ein Zusammenbruch der Kompensationsmechanismen gleichzeitig als irreversibles Schockstadium angesehen wird (BUCHBORN, 1960), müßte man folgern, daß dies zumindest für das Kaninchen nicht gilt, sondern ein Überleben trotz ausgedehnter zonaler Nekrosen in der Leber und erheblicher regressiver Myokardveränderungen sogar ohne Defektheilungen durchaus möglich ist.

V. Zusammenfassung

Seit längerer Zeit ist bekannt und allgemein anerkannt, daß schwere Schockzustände zur Ausbildung zonaler Lebernekrosen führen können. Da bisher in der Literatur keine zusammenfassenden Angaben über die Entstehung und das Schicksal solcher Nekrosen vorliegen, haben wir entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde bei 42 Kaninchen durch Aufrichten in die Vertikalstellung ein einmaliger orthostatischer Schock erzeugt. 4 Tiere starben spontan, die restlichen 38 wurden 15 und 90 Minuten, 3, 6, 12 und 24 Stunden

sowie 2, 4 oder 8 Tage nach Eintritt des Schocks getötet. Von Leber und Herz wurden jeweils mehrere Stellen mit üblichen lichtmikroskopischen Methoden untersucht und zusätzlich bei einem Teil der Tiere mehrfach die Aktivität der Glutamatoxalacetat-Transaminase, der Glutamatpyruvat-Transaminase, der Sorbit-Dehydrogenase und der Kreatinphosphokinase im Serum bestimmt. Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. In der Leber des Kaninchens können durch einen einmaligen orthostatischen Schock schwere Parenchymveränderungen entstehen, die sich in 3 Stadien einteilen lassen:

a) Das Stadium der uncharakteristischen Veränderungen

Hier findet man erweiterte zentrale Sinusoide, fettfreie Vakuolen in den Leberzellen der zentralen und intermediären Läppchenregion, sog. Netznekrosen, sowie disseminiert angeordnete, oft von Leukozyten umgebene fokale Leberzellnekrosen. Dieses Stadium erstreckt sich bis etwa 6 Stunden nach Eintritt des Schocks.

b) Das Stadium der zonalen Lebernekrosen

In diesem Stadium entstehen etwa 6 - 8 Stunden nach Schockeintritt zunächst mit einer veränderten Anfärbbarkeit der Leberzellen beginnend und nach 24 Stunden voll ausgebildet scharfbegrenzte, die zentrale und intermediäre Läppchenzone einnehmende, oft durch Brückenbildungen miteinander verbundene Parenchymnekrosen. Das Gitterfasergerüst der Sinusoidwände und die Sternzellen bleiben in der Regel intakt.

c) Das Stadium der Reparation

Dieses Stadium beginnt frühestens 48 Stunden nach Eintritt des Schocks. Dabei entstehen zunächst in einer schmalen Zone an der Peripherie der zonalen Nekrosen helle Regeneratzellen, die später von hier aus bei einer gleichzeitig stattfindenden schnellen Resorption des nekrotischen Materials bis zu den Zentralvenen vordringen und dabei allmählich die Gestalt typischer Leberzellen annehmen. Dieser Vorgang, der in der Regel zu einer restitutio ad integrum führt, kann bereits nach wenigen Tagen beendet sein.

2. Parallel zu den Veränderungen in der Leber sind auch im Herzmuskel zum Teil erhebliche, bereits lichtmikroskopisch erfaßbare Zeichen einer Parenchymschädigung zu erkennen. Sie sind vornehmlich in der endokardnahen Hälfte der linken Kammerwand angeordnet und durch das Auftreten eines interstitiellen Ödems sowie von intrazellulären Vakuolen, hyalinen Querbändern, Einzel- und Gruppenzellnekrosen gekennzeichnet. Im Bereich der Nekrosen tritt frühzeitig eine Wucherung der ortsständigen Mesenchymzellen ein.

3. In guter Übereinstimmung zu den morphologischen Befunden zeigen die berücksichtigten Zellenzyme im Serum einen bereits frühzeitig beginnenden deutlichen Aktivitätsanstieg, der in der Regel zweigipflig verläuft und 12 - 24 Stunden nach Schockeintritt einen Höhepunkt erreicht, um dann steil abzufallen.

Über das Zustandekommen der beschriebenen Veränderungen ist auf Grund der vorliegenden Untersuchungen eine verbindliche Aussage nicht möglich; doch spricht vieles für die Annahme, daß sowohl die Leberparenchym- als auch die Myokardschädigung als Folge einer akut einsetzenden, vorübergehenden schweren Hypoxie aufzufassen ist.

B I L D T E I L

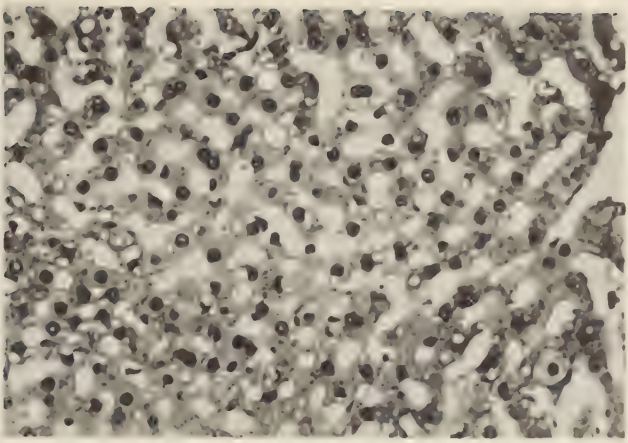

Abb. 1 H 39, 15 Min. nach Schockeintritt.
Ektatische Sinusoide und fettfreie Vakuolen in Leberzellen der zentralen und intermediären Läppchenregionen.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr.: 250 fach

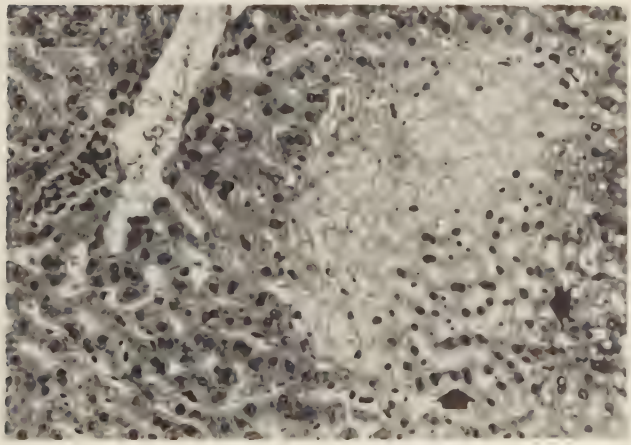

Abb. 2 H 39, 15 Min. nach Schockeintritt.
Typische, durch einige Zellreihen von einem periportalen Feld (PF) getrennte Netznekrose. An der einen Seite finden sich erweiterte Sinusoide und atrophische Leberzellen mit Kernpyknosen (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr.: 160 fach

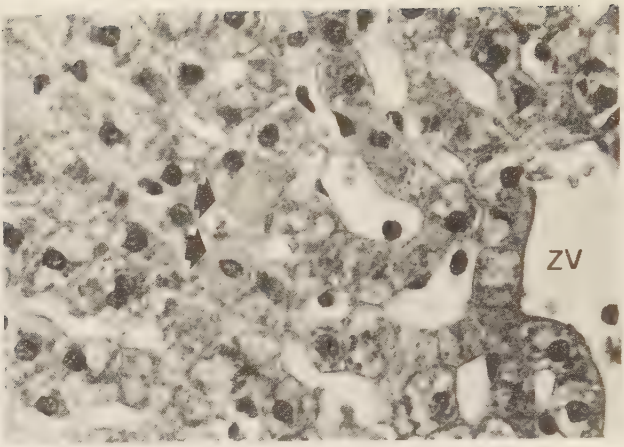

Abb. 3 H 42, 90 Min. nach Schockeintritt.
Ektatische Sinusoide in der Umgebung einer Zentralvene (ZV) sowie frische Einzelzellnekrosen von Leberzellen (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr.: 400 fach

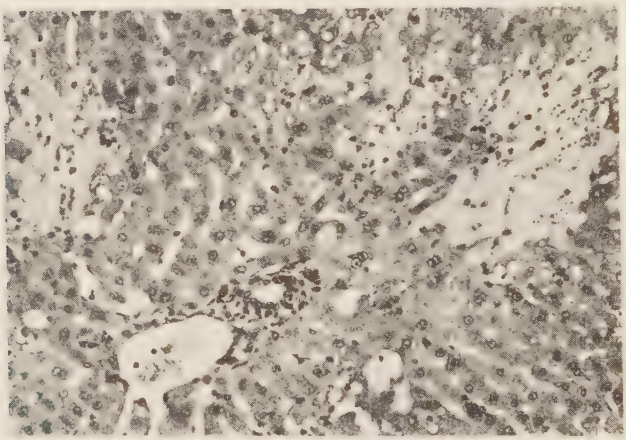

Abb. 4 H 46, 3 Stunden nach Schockeintritt.
Netznekrosen im Stadium der beginnenden Auflösung.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 160 fach

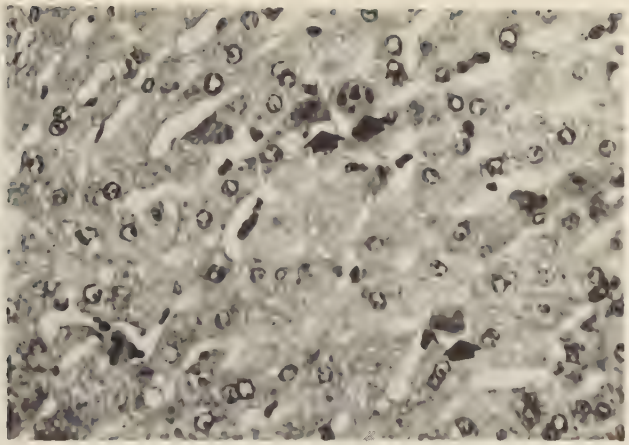

Abb. 5 H 46, 3 Std. nach Schockeintritt.
Zum Teil im Verband liegende, zum Teil aus dem Verband ausgestossene "hyaline" Einzelzellnekrosen von Leberzellen.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 250 fach

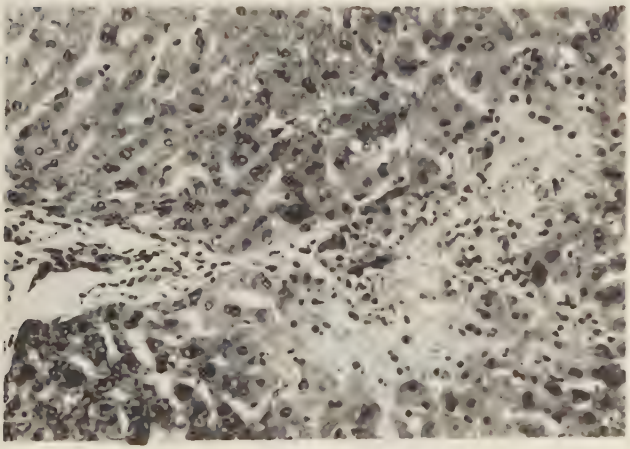

Abb. 6 H 43, 6 Std. nach Schockeintritt.
Weitgehend aufgelöste und resorbierte Netznekrose.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 160 fach

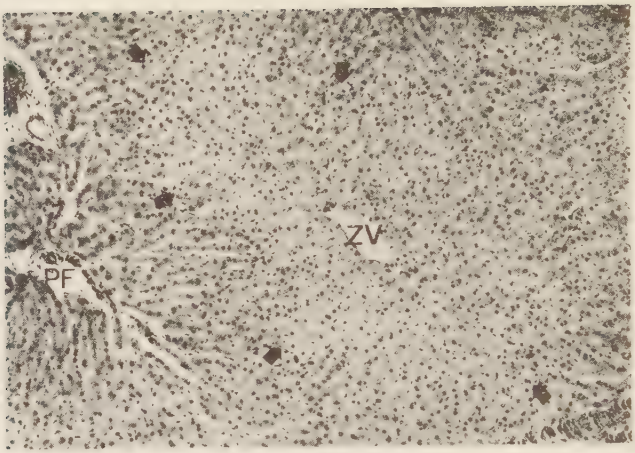

Abb. 7 H 47, 6 Std. nach Schockeintritt.
Verhältnismässig scharf begrenztes um eine Zentralvene (ZV) angeordnetes Gebiet mit nur schwach angefärbten und daher hell erscheinenden Leberzellen.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 63 fach

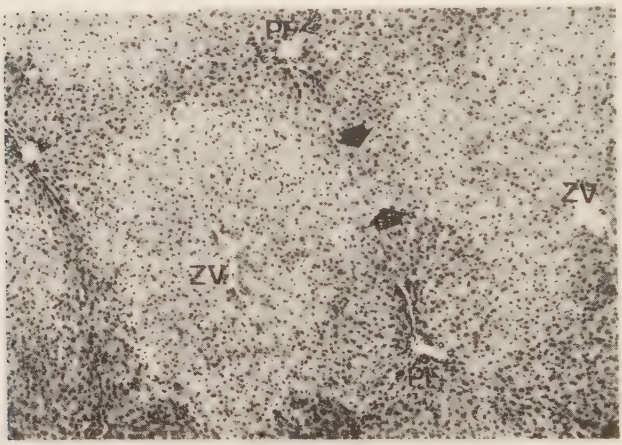

Abb. 8 H 13, 12 Std. nach Schockeintritt.
Deutlich ausgebildete "helle" Degenerationsherde in der Umgebung von Zentralvenen mit einer Tendenz zur Brückenbildung (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 63 fach

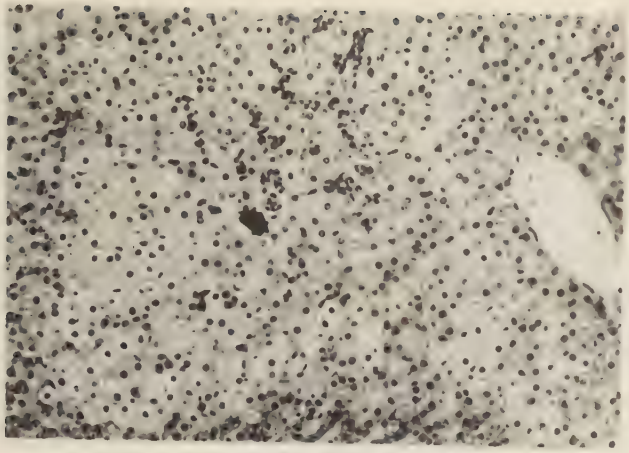

Abb. 9 H 13, 12 Std. nach Schockeintritt.
Ausschnitt eines "hellen" Degenerationsherdes mit pyknotischen Kernen in einem Teil der Leberzellen. Daneben sind ältere von polymorphkernigen Leukocyten umgebene Einzelzellnekrosen vorhanden (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 128 fach

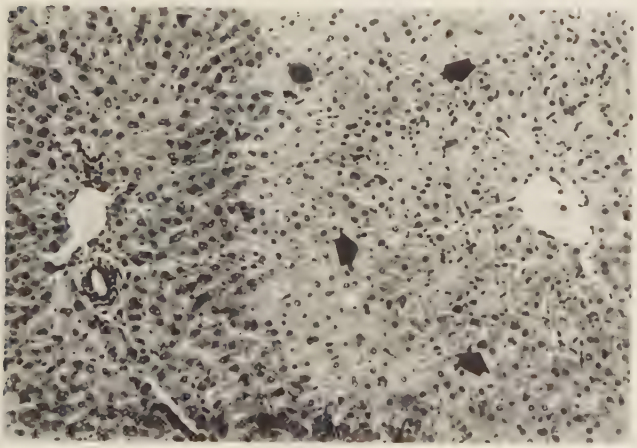

Abb. 10 H 13, 12 Std. nach Schockeintritt.
"Heller" Degenerationsherd mit zentral beginnendem Übergang in eine Koagulationsnekrose (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100 fach

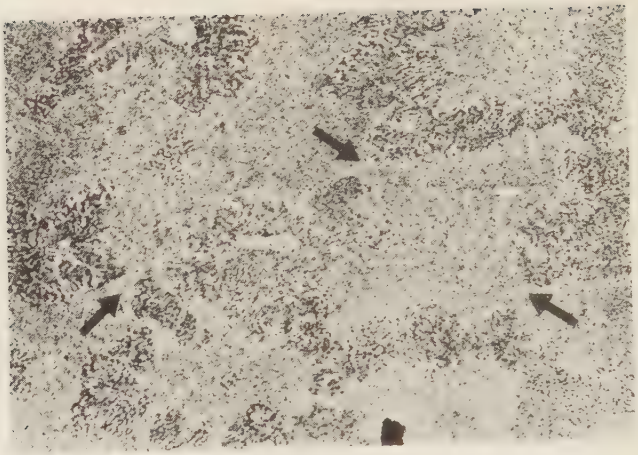

Abb. 11 H 8, 24 Std. nach Schockeintritt.
Voll ausgebildete typische zonale Nekrosen mit Brückenbildungen (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 25 fach

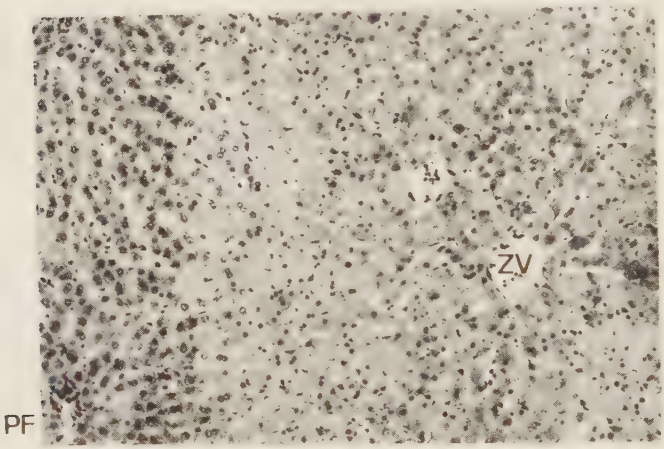

Abb. 12 H 7, 24 Std. nach Schockeintritt.
Zonale Nekrose mit noch weitgehend erhaltener Bälkchenstruktur.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100 fach

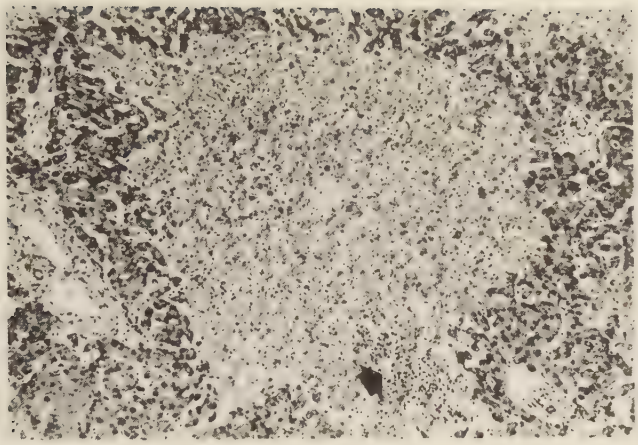

Abb 13 H 8, 24 Std. nach Schockeintritt.
Voll ausgebildete zonale Nekrose mit zerfallenden Leberzellen und lockeren herdförmigen peripheren Entzündungszellansammlungen (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 63 fach

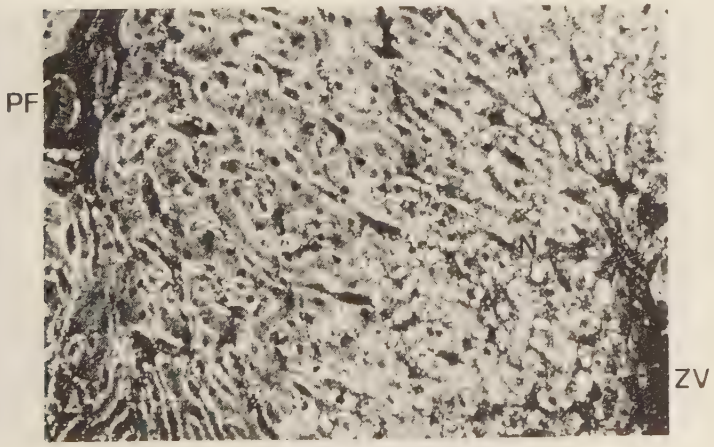

Abb. 14 H 20, 24 Std. nach Schockeintritt.
Mittel - bis grobtropfig verfettete zonale Nekrose (N). Feintropfig perivasal verfettete Leberzellen in sonst nicht veränderten peripheren Abschnitten (PF = periportales Feld; ZV = Zentralvene).
Kryostatschnitt, Phosphin 3R 1:1000, BG 12 und OG 1 Filter, Vergr. 128 fach

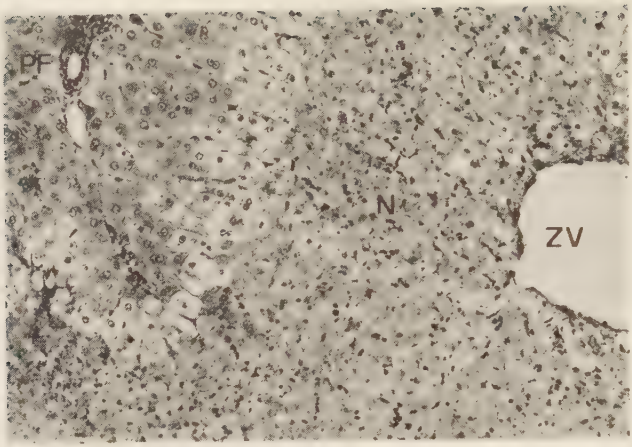

Abb. 15 H 15, 48 Std. nach Schockeintritt.
Helle Regeneratzellen an der Grenze zwischen einer zonalen Nekrose (N) und erhaltenem Leberparenchym in der Umgebung eines periportalen Feldes (PF).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100 fach

Abb. 16 H 15, 48 Std. nach Schockeintritt.
Zum Teil bereits resorbierte in weiten Strecken von hellen Regeneratzellen durchsetzte zonale Nekrose.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100 fach

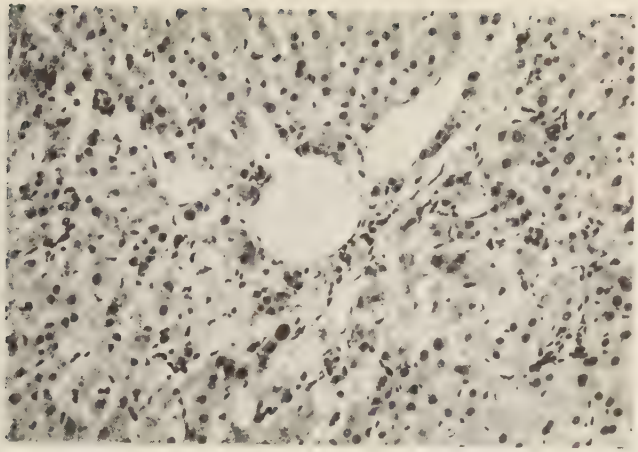

Abb. 17 H 27, 4 Tage nach Schockeintritt.
Fast vollständig durch Regeneratzellen ersetzte zonale Nekrose.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 160 fach

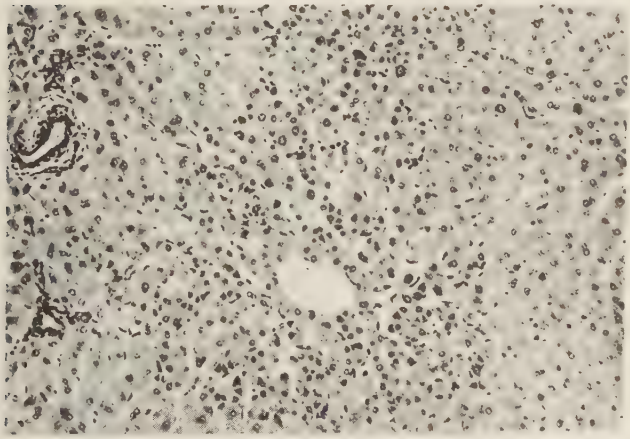

Abb. 18 H 22, 8 Tage nach Schockeintritt.
Unregelmässig angeordnete Leberzellen und aktivierte Sternzellen als einzige Hinweise für frühere zonale Nekrosen (Serumenzyme 90 Min. nach Schockeintritt: GOT=593, GPT= 77, SDH=229 und CPK= 43 mU/ml; bei Versuchsende: GOT= 24, GPT= 4, SDH= 18, CPK= 3 mU/ml)
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100 fach

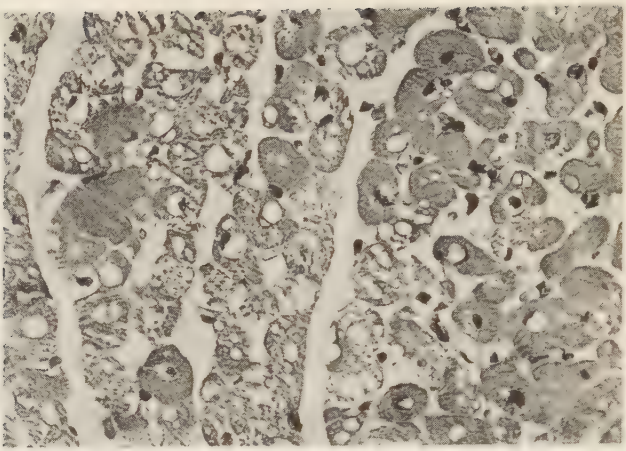

Abb. 19 H 40, 15 Min. nach Schockeintritt.
Interstitielles Ödem und zahlreiche intrazelluläre fettfreie Vakuolen in der inneren Hälfte der linken Herzkammerwand.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 120 fach

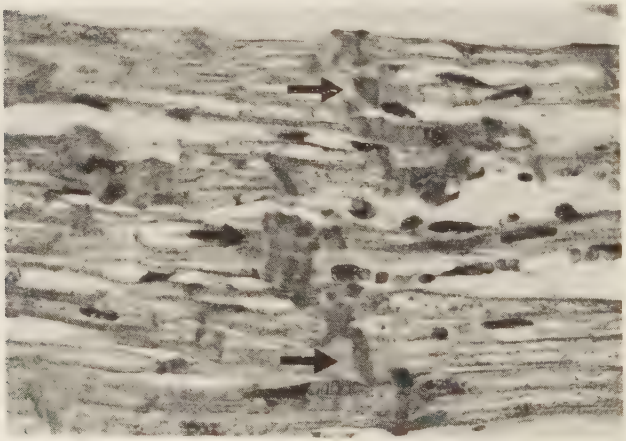

Abb. 20 H 42, 90 Min. nach Schockeintritt.
Interstitielles und intrazelluläres Ödem sowie typische hyaline Querbänder in Herzmuskelzellen (↗) der linken Kammerwand.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 400 fach

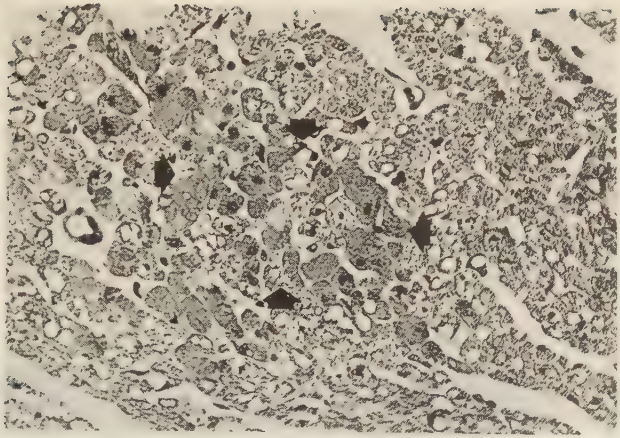

Abb. 21 H 42, 90 Min. nach Schockeintritt.
Frische von vakuolisierten Herzmuskelzellen umgebene Gruppennekrose (↗).
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100 fach

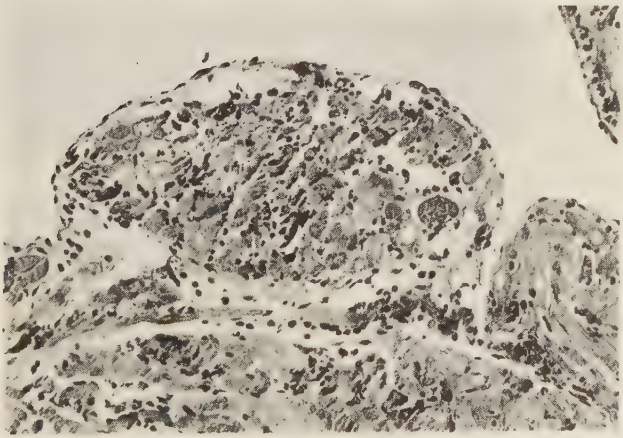

Abb. 22 H 9, 24 Std. nach Schockeintritt.
Im Zerfall befindliche herdförmige subendocardiale Nekrose mit beginnender Wucherung der ortständigen Bindegewebszellen.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 128 fach

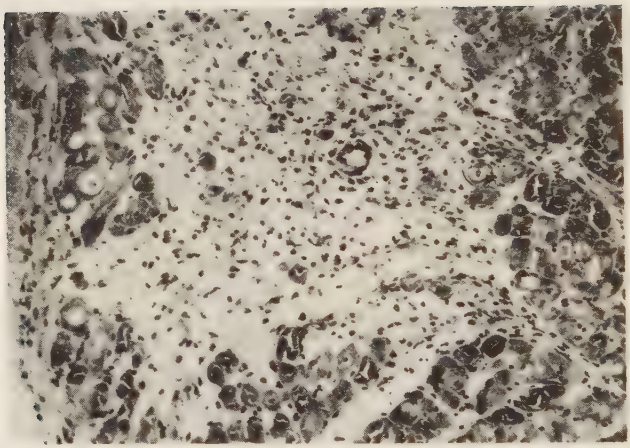

Abb. 23 H 27, 4 Tage nach Schockeintritt.
Gewucherte Bindegewebszellen im Bereich einer fast vollständig resorbierten Gruppennekrose im endocardnahen Teil der linken Kammerwand.
Formalin, Haematoxylin-Eosin, Vergr. 100 fach

Literatur

ALTMANN, H.W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen. Frankf. Z. Path. 60, 376-494 (1949).

ALTMANN, H.W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. II/1 (Hrsg. von F. BÜCHNER, E. LETTERER, F. ROULET), 526-527. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

AMELUNG, D., H.D. HORN: Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum beim Herzinfarkt. Münch. med. Wschr. 81, 1701-1704 (1956).

ANLYAN, W.G., W.W. HINGLETON, W.R. BENSON, C.R. TEPHEN, M. SABIN, H.M. TAYLOR: A study of liver damage following induced hypotension. Surgery 36, 375-383 (1954).

ASADA, M.: Effect of small circumscribed hepatic necrosis on serum and hepatic enzyme activities. Amer. J. digest. Dis. 8, 639-648 (1963).

BANG, N.U., K. IVERSEN, T. JAGT, G. TOBIASSEN: Serum glutamic-oralacetic transaminase activity as an index of centrilobular liver cell necrosis in cardiac and circulatory failure. Acta med. scand. 164, 385-393 (1959).

BARTEL, I., J. DIECKHOFF, S. IVANOFF: Das Verhalten von Enzymaktivitäten (ALD, GOT, GPT, ADH, MDH) beim experimentellen Schock. I. Die Bedeutung der Hypoxie für die Enzymaktivität. Pädiatrie u. Grenzgeb. 4, 219-224 (1965).

BARTEL, I., J. DIECKHOFF, S. IVANOFF: Das Verhalten von Enzymaktivitäten (ALD, GOT, GPT, LDH, MDH) beim experimentellen Schock. II. Aktivitätsänderung der Enzyme beim hämorrhagischen Schock.
Pädiatrie u. Grenzgeb. 4, 277-283 (1965).

BARTEL, I., J. DIECKHOFF, S. IVANOFF, R. KOCH: Die Enzymaktivitäten (ALD, GOT, GPT, LDH, MDH) nach experimenteller Hypoxie und im Schock durch Hämorrhagie und Endotoxinintoxikation.
Dtsch. GesundhWes. 20, 2297-2303 (1965).

BECKER, V.: Geweblich gebundener Sauerstoffmangel.
Klin. Wschr. 32, 577-584 (1954).

BÖHMIG, H.J., H.D. HIERSCHE, R. De ROSA: Der Einfluß kreislaufbedingter Nekrosen auf die Transaminasen.
Virchows Arch. path. Anat. 334, 489-502 (1961).

BUCHBORN, E.: Schock und Kollaps. In: Handbuch der Inneren Medizin (Hrsg. von G. v. BERGMANN, W. FREY, H. SCHWIEGK) Bd. IX/1, 952-1184.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

BÜCHNER, F.: Die Koronarinsuffizienz.
Dresden: Th. Steinkopf 1939.

BÜCHNER, F.: Die allgemeine arterielle Oligaemie. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. V/1, 844-860. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

BÜCHNER, F.: Vacuolen. In: Allgemeine Pathologie. 5. Auflage. 36. München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1966.

BÜCHNER, F., E. MÖLBERT, L. THALE: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose.
Beitr. path. Anat. 121, 145-169 (1959).

BÜCHNER, F., Sh. ONISHI: Der Herzmuskel bei akuter Koronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild.
München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1968.

BYWATERS, E.G.L.: Anatomical changes in the liver after trauma.
Clin. Sci. 6, 19-39 (1948).

CLARKE, W.T.W.: Centrilobular hepatic necrosis following cardiac infarction.
Amer. J. Path. 26, 249-255 (1950).

COLOMBO, J.P., R. RICHTERICH, E. ROSSI: Serum-kreatin-phosphokinase: Bestimmung und diagnostische Bedeutung.
Klin. Wschr. 40, 37-44 (1962).

De BRITO, Th., M.R. MONTENEGRO: Hepatic and venal lesions in rabbits submitted to orthostatic collapse.
Path. Microbiol. 23, 46-61 (1960).

De FARIA, J.L.: Medianecrosis aortae after collapse in rabbits.
Schweiz. Z. Path. Bakt. 21, 103-114 (1958).

DREYFUS, J.-C., G. SCHAPIRA, J. RENAIS, L. SCEBAT: La creatinekinase serique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 5, 384 (1960)
zit. nach VINCENT und RAPAPORT (1965).

ELLENBERG, M., K.E. OSSERMAN: The role of shock in the production of central liver cell necrosis.
Amer. J. Med. 11, 170-178 (1951).

FINE, J.: Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks. In: Schock: Pathogenese und Therapie. S. 27-44. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.

FRIEDMAN, E.W., H.A. FRANK, J. FINE: Portal circulation in experimental hemorrhagic shock. Ann. Surg. 134, 70-79 (1951).

GEDIGK, P., V. TOTOVIC: Histochemische Methoden. In: Biochem. Taschenbuch, Teil II, S. 470, 2. Aufl. (Hrsg. von H.M. RAUEN). Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer 1964.

GMYREK, D., D. KRANZ, P. KLEMM, W. KUNZ: Quantitative Beziehungen zwischen serochemischen und histologischen Befunden bei Hepatitis infectiosa. Dtsch. med. Wschr. 94, 432-438 (1969).

GREGG, D.E.: Haemodynamische Faktoren im Schock. In: Schock: Pathogenese und Therapie. S. 57-68. (Hrsg. von K.D. BOCK) Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.

GRUNDMANN, E.: Histologische Untersuchungen über die Wirkungen experimentellen Sauerstoffmangels auf das Katzenherz. Beitr. path. Anat. 111, 36-76 (1951).

HACKEL, D.B., R. BREITENECKER: Time factor in reversibility of cardiac changes in hemorrhagic shock. Fed. Proc. 21, 119 (abstract) 1962.

HACKEL, D.B., W.T. GOODALE: Effects of hemorrhagic shock on the heart and circulation of intact dogs. Circulation 11, 628-646 (1955).

HACKEL, D.B., A.M. MARTIN jr., H.O. SIEKER: Hemorrhagic shock in dogs, relation of hemodynamic and metabolic changes to myocardial lesions. Arch. Path. 77, 575-581 (1964).

HAMPERL, H.: Blutkreislauf und Lokalisation krankhafter Veränderungen in der Leber. Klin. Wschr. 30, 154-155 (1952).

HARASZTI, A., P. ENDES: Hepatic lesions in secundary shock and acute cardiac failure. Acta morph. hung. 9, 343-356 (1960).

HAUSS, W.H., H.J. LEPPELMANN: Über Änderungen von Fermentaktivitäten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus.
Klin. Wschr. 35, 65-70 (1957).

HAUSS, W.-H., H.J. LEPPELMANN: Reactive changes of enzyme activities in serum and liver as symptoms of acute syndrome.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 250-259 (1958).

HOLLE, F., A. DOENICKE: Das Verhalten der Leberfunktion im postoperativen Schock.
Fortschr. Med. 80 , 253-257 (1962).

KAUFMANN, F., P. BRÜCKE, H. VAGACS, H. SPÄNGLER: Histochemische Veränderungen der menschlichen Leber im traumatischen Schock.
Acta histochem. 29, 363-375 (1968).

KENNER, Th., W. WALDHÄUSL: Die Beeinflussung von Enzymaktivitäten im Rattenserum durch den normovolämischen hämorrhagischen Schock und durch Verbrühung.
Wien. klin. Wschr. 76, 253-255 (1964).

KETTLER, L.H.: Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimenteller Kreislaufstörungen.
Virchows Arch. path. Anat. 316, 525-574 (1949)

KETTLER, L.H.: Zur Pathogenese hydropischer Zellveränderungen in Leber und Niere.
Virchows Arch. path. Anat. 321, 326-354 (1952).

KETTLER, L.H.: Parenchymschädigungen der Leber.
Erg. allg. Path. path. Anat. 37, 1-206 (1954).

KETTLER, L.H.: Die Leber. In: M. STAEMMLER, Lehrbuch der spez. path. Anatomie, Bd. II/2, 913-1260
Berlin: W. de Gruyter 1958.

KILLIP, T., M.A. PAYNE: High serumtransaminase activity in heart disease, circulatory failure and hepatic necrosis.
Circulation 21, 646-660 (1960).

KORB, G.: Morphologische Untersuchungen an experimentellen Herzmuskelnekrosen. Habilitationsschrift, Marburg 1964.

KORB, G., P. GEDIGK, R. MÜLLER, U. MÜLLER: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Netznekrosen in der Leber.
Virchows Arch. path. Anat. (im Druck).

KORB, G., V. TOTOVIC: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte.
Virchows Arch. path. Anat. 342, 85-96 (1967 a).

KORB, G., V. TOTOVIC: Elektronenmikroskopische Veränderungen im Bereich sog. hyaliner Querbänder in Herzmuskelzellen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 51, 145-146 (1967 b).

KRUG, A., G. KORB: Durchblutungsstörungen und histologische sowie enzymhistochemische Frühveränderungen am Katzenherzen nach temporärer Unterbindung von Coronargefäßen.
Beitr. path. Anat. 134, 29-50 (1966).

LARCAN, A., P. VERT: Leber und Aggression-Syndrom.
Münch. med. Wschr. 105, 65-70 (1963).

LUFT, H.C.: Irreversible Organveränderungen durch Hypoxaemie im Unterdruck.
Beitr. path. Anat. 99, 323-334 (1936/37).

MARTIN, A.M., jr., D.B. HACKEL: The myocardium of the dog in hemorrhagic shock: a histochemical study.
Lab. Invest. 12, 77-91 (1963).

MARTIN, A.M., jr., D.B. HACKEL: An electron microscopic study of the progression of myocardial lesions in the dog after hemorrhagic shock. Lab. Invest. 15, 243-260 (1966).

MEESSEN, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Collapsproblem. Beitr. path. Anat. 102, 191-267 (1939).

MIGONE, L.: Metabolische Aspekte des Schocks. In: Schock: Pathogenese und Therapie. S. 85-104. (Hrsg. von K.D. BOCK) Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.

MULLER, W., L.S. SMITH: Hepatic circulatory changes following endotoxin shock in the dog. Amer. J. Physiol. 204, 641-644 (1963).

NETTER, F.H.: Disease of the liver. In: Digestive System Part III, Vol. 3, p. 62, Sec. Ed. Ciba Pharm. Comp. New York 1964.

NIKULIN, A., Dz. REZAKOVIC, P. PLAMENAC: Blutplättchen-Agglutination während der Histamin-Freisetzung. Frankf. Z. Path. 76, 411-418 (1967).

POPPER, H.: Acute hepatic necrosis in hepatitis. Colston papers 19, 181-188 (1967).

POPPER, H., SCHAFFNER, F.: Die Leber. Stuttgart: G. Thieme 1961.

REINERT, M., M. PIROTH, P.W. HOER, H. GOERSCH: Morphologische Veränderungen an den inneren Organen der Ratte im standardisierten reversiblen und irreversiblen Schock. Virchows Arch. path. Anat. 338, 21-29 (1964).

REMMELE, W., D. HARMS: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße. Klin. Wschr. 46, 352-357 (1968).

ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. 16. Aufl. (1968) München-Wien: R. Oldenbourg Verlag 1968.

ROSIN, R.: Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luftverdünnung. Beitr. path. Anat. 76, 153-180 (1927).

RUNGE, D.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen in experimentellen Niereninfarkten bei der Ratte. Inaug. Diss. Marburg 1968.

RUSHMER, R.F., R.L. van CITTERS, D. FRANKLIN: Definition und Einteilung der verschiedenen Formen des Schocks. In: Schock: Pathogenese und Therapie (Hrsg. von K.D. BOCK) Berlin-Göttingen--Heidelberg 1962, S. 1-24

SANDRITTER, W., H.G. LASCH: Pathologic aspects of shock. Meth. Achievm. exp. Path. 3, 86-121, Basel-New York: S. Karger 1967.

SCEBAT, L., J. RENAIS, J. LENEGRE: La creatine-kinase serique dans le diagnostic des lesions myocardiques. Arch. Mal. Coeur 54, 721 (1961), zit. nach VINCENT und RAPAPORT (1965).

SCHAEFER, H.: Zur Pathophysiologie des Schocks. In: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks. (Hrsg. von O.H. JUST) 2-13. Stuttgart: G. Thieme 1966.

SCHMIDT, E., F.W. SCHMIDT, H.D. HORN, U. GERLACH: Die Bedeutung der Messung von Enzym-Aktivitäten in der Medizin. In: Methoden der enzymatischen Analyse.(Hrsg. von H.U. BERGMEYER) 651-712. Weinheim: Verlag Chemie 1962.

SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie der verschiedenen Schockformen. Bibl. Haematol. 16, 10-26 (1963).

SCHOEDEL, W., F. GROSSE-BROCKHOFF: Schock und Kollaps. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. V/1, 692-699 (Hrsg. von F. BÜCHNER, E. LETTERER, F. ROULET), Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.

SHERLOCK, Sh.: Krankheiten der Leber und Gallenwege. München: J.F. Lehmann 1965.

SHOEMAKER, W.C., P.B. SZANTO, D. ANDERSEN: Hepatic hemodynamic and morphologic changes in shock. Arch. Path. 80, 76-83 (1965).

SHUBIN, H., H.M. WEIL: Acute elevation of serum transaminase and lactic dehydrogenase during circulatory shock. Amer. J. Cardiol. 11, 327-331 (1963).

TANNENBERG, J.: Pathological changes in the heart, skeletal musculature and liver in rabbits treated with insulin in shock dosage. Amer. J. Path. 15, 25-53 (1939).

TATERKA, W.: Vergleichende histotopographische und elektrocardiographische Untersuchungen über linksbetonter und rechtsbetonter Coronarinsuffizienz bei Collaps. Beitr. path. Anat. 102, 287-315 (1939).

VINCENT, W.R., E. RAPAPORT: Serum creatine phosphokinase in the diagnosis of acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiol. 15, 17-26 (1965).

WALLACH, H.F., H. POPPER: Central necrosis of the liver. Arch. Path. 49, 33-42 (1950).

WROBLEWSKI, F., J.S. LADUE: SGOT as an index of destruction disease. J. lab. clin. Med. 44, 958-959 (1954).

Für Überlassung des Themas und die freundlich gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit möchte ich Herrn Priv.Doz. Dr.med. G. Korb, für die Bereitstellung eines Laborplatzes und die Förderung der tierexperimentellen Untersuchungen Herrn Prof. Dr.med. P. Gedigk herzlich danken.

Lebenslauf

Ich wurde am 17.4.1942 als Tochter des Facharztes für Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. med. Conrad Hellwig und seiner Ehefrau Hela, geb. Fenner, in Gotenhafen/Westpr. geboren. Seit der Flucht im Jahre 1944 lebte ich, bis zur Rückkehr meines Vaters aus der Kriegsgefangenschaft, auf dem Hof meines Großvaters in Allendorf (Krs. Fritzlar-Homberg). Im März 1947 zog unsere Familie nach Gudensberg (Krs. Fritzlar-Homberg), wo mein Vater die Leitung der Kreisfrauenklinik übernahm.

Ostern 1949 kam ich in Gudensberg in die Volksschule. Drei Jahre später bestand ich die Aufnahmeprüfung zum Realgymnasium, das ich zunächst in Melsungen, anschließend in Fritzlar besuchte. Am 15.2.1961 legte ich die Reifeprüfung ab.

Zum Sommer-Semester 1961 schrieb ich mich in der Philosophischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg ein und wählte die Fächer Englisch und Russisch. Ich entschloß mich jedoch noch während des Semesters zum Medizinstudium, das ich im Winter-Semester 1961/62 ebenfalls in Marburg begann. Nach dem Sommer-Semester 1962 bestand ich das Vorphysikum und nach weiteren 3 Semestern im April 1964 das Physikum. Ich studierte im 1. klinischen Semester in Kiel, im 2. in Innsbruck, kehrte anschließend zurück nach Marburg und legte dort am 17.7.1967 das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit habe ich am Pathologischen Institut der Universität Marburg begonnen und habe bisher die Pflichtzeit in der Inneren Medizin und der Chirurgie absolviert.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg: Amon, Beckmann, Berendes, Bickel, Braun-Falco, Buchholz, Bucher, Dimroth, Dölle, Dorer, Drawert, Du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Hensel, Herrmann, Hildebrandt, Jacob, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mann, Martini, Niessing, Nocke, Rodeck, Rohen, Sauer, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schultze, Schwaiger, Seidel, Siegert, Spiegelberg, Straub, Streicher, Walcher, Wendt;

in Kiel: Bernsmeier, Graeber, Holland, Huber, Löhr, Overbeck, Portwich, Wulf;

in Innsbruck: Baumgartner, Berger, Braunsteiner, Gögl, Halhuber, Huber, Konzett, Konrad, Lang, Tapfer, Wunderer.